

THESIS

MARBURG

1969

Blutgerinnungsveränderungen bei Frakturen

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Eva-Maria Kromat, geb. Ritter
aus Dresden

Marburg 1969

Blutgerinnungsveränderungen bei Frakturen

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Eva-Maria Kromat, geb. Ritter

aus Dresden

Marburg 1969

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 29. 5. 1969

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. P. Karlson

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. K. H. Müller

Correferent: Prof. Dr. med. H. Oehmig

G l i e d e r u n g

	Seite
A. Einleitung und Fragestellung	1
B. Versuchsanordnung und Methodik	3
1. Thrombelastogramm	4
2. Rekalzifizierungszeit	6
3. Thromboplastinzeit	7
4. Plasma-Thrombingerinnungszeit	8
5. Partielle Thromboplastinzeit	8
6. Fibrinogen	9
7. Faktoren II, V, VII	10
8. Faktoren VIII und IX	12
9. Thrombozytenzahl	14
C. Fehlerberechnung und statistische Beurteilung	15
D. Ergebnisse	17
E. Diskussion	26
F. Zusammenfassung	33
G. Literaturverzeichnis	35

A. Einleitung und Fragestellung:

An der Bildung eines Thrombus sind nach VIRCHOW drei Faktoren beteiligt, die in engen Wechselbeziehungen zueinander stehen: Veränderungen der Gefäßwand, der Zirkulation und der Gerinnungstendenz. Während Gefäßwandveränderungen, wie sie z. B. bei Traumen, Entzündungen, Stoffwechselstörungen, Tumoren auftreten, im arteriellen System die Hauptrolle spielen, entstehen venöse Thrombosen meist aufgrund einer vermehrten Gerinnungsneigung (z. B. bei malignen Tumoren, größeren Verletzungen, Operationen) und verlangsamten Strömung des Blutes (z. B. bei Herz- und Kreislaufinsuffizienz, mechanischer Stauung, Lähmung) (MARX). Schon alleinige Bettruhe führt zu einer deutlichen Abnahme der Blutzirkulation und als deren Folge zu einer vermehrten Gerinnungstendenz (LASCH). Es ist also nicht verwunderlich, daß Erkrankungen, bei denen längere Bettruhe eingehalten werden muß, mit einer relativ hohen Thromboemboliefrequenz belastet sind. Zu diesen Erkrankungen zählen auch Frakturen, bei denen in der Regel noch eine Ruhigstellung der verletzten Extremität belastend hinzukommt.

Bei den Frakturen tritt aber, wie auch bei Operationen, noch ein zweiter Faktor hinzu, der die Blutgerinnung beeinflussen kann, nämlich die Gewebsverletzung. Dadurch wird einmal Gewebsthromboplastin frei, das in die Blutbahn gelangen kann, zum anderen werden die Vorgänge der örtlichen Blutstillung die Gesamtgerinnungstendenz verändern.

So weiß man, daß nach Operationen die Blutgerinnung zunächst verzögert, ab dem 5. postoperativen Tag aber sogar überschießend verkürzt ist. Dies trifft auch mit dem Gipfel der Thromboemboliehäufigkeit um den 10. Tag post operationem zusammen.

Weiterhin muß man damit rechnen, daß der mit dem Trauma einhergehende Stress, der ja auch Blutgerinnungsstörungen auslösen kann, hierbei zur Auswirkung kommt.

In vorliegender Arbeit sollte nun geklärt werden, ob und wann nach Frakturen Gerinnungsveränderungen auftreten und welche der besprochenen Entstehungsmöglichkeiten ursächlich in Frage kommen.

B. Versuchsanordnung und Methodik:

Die Untersuchungen wurden an insgesamt 50 Patienten im Alter von 7 bis 93 Jahren vorgenommen, die mit frischen Frakturen - etwa 2 bis 24 Stunden posttraumatisch - in die hiesige Chirurgische Universitätsklinik eingeliefert wurden. Tab. 1 zeigt die Frakturlokalisationen bei den 50 untersuchten Patienten (12 Mehrfachfrakturen).

Tab. 1:

Frakturlokalisation	Anzahl
Obere Extremität	18
Schenkelhals	5
Oberschenkel	10
Unterschenkel	22
Schädel	2
Wirbelsäule	3
Rippen	2

Die erste Blutentnahme erfolgte größtenteils vor jeglicher Medikation ohne Berücksichtigung des gegenwärtigen Allgemeinzustandes.

Es wurden jeweils entnommen:

2,5 ml Citratblut (0,5 ml 3,8 %ige Natriumcitratlösung + 2 ml Blut)

1. für die Bestimmung des Thrombelastogramms (TEG)
10 ml Citratblut (1 ml 3,8 %ige Natriumcitratlösung + 9 ml Blut) für die Bestimmung:
2. der Rekalkifizierungszeit
3. der Einphasengerinnungszeit
(Thromboplastinzeit) nach Quick
4. der Plasma-Thrombingerinnungszeit

5. der partiellen Thromboplastinzeit
6. des Fibrinogens
7. der Faktoren II, V, VII
8. 5 ml Nativblut zur Bestimmung der Faktoren VIII und IX (Biggs-Test)
9. Kapillarblut in einer Leukopipette mit Cocainhydrochloridlösung für die Zählung der Thrombozyten.

Nach obiger Versuchsanordnung wurde den Patienten nach erfolgter konservativer oder operativer Therapie an weiteren Tagen - bei einzelnen Kranken sogar bis einschließlich zum 33. Tag posttraumatisch - Blut zur Untersuchung der Gerinnungsveränderungen entnommen.

Untersuchungsmethoden:

Ad 1.: Prinzip der Thrombelastographie nach HARTERT:

Mit einem speziell hierfür entwickelten Gerät, dem Thrombelastographen, wird die Änderung der Scherelastizität bzw. die Festigkeit des entstehenden Blutgerinnsels fortlaufend registriert. Es ist möglich, sowohl mit Vollblut als auch mit Plasma zu arbeiten. In vorliegenden Versuchen wurde der langen Wege im Haus wegen Plasma verwendet.

Das Ergebnis wird ausgedrückt in

- r = Reaktionszeit = die Zeit vom Einfüllen des Blutes bzw. Rekalzifizieren des Plasmas bis zum ersten Anzeichen der Entstehung eines Blutgerinnsels, meßtechnisch bis zu einem Ausschlag des Lichtzeigers von 1 mm.
- k = Gerinnselbildungszeit = die Zeit vom Ende der Reaktionszeit bis zum Gesamtausschlag von 20 mm.

(Für die Klinik hat sich die Bewertung von $(r + k)$ bewährt, die auch in vorliegender Arbeit verwendet wurde).

ma = Maximalamplitude der in Kurven photographisch festgehaltenen Scherelastizität des Blutgerinnsels in mm.

Technik:

Reagenzien:

1,29 %ige Calciumchloridlösung
Paraffinöl

Ausführung:

2,5 ml Citratblut werden 4 Minuten bei einer Umdrehungszahl von 600/Minute zentrifugiert.

0,3 ml des so gewonnenen Plasmas pipettiert man in eine Cuvette und fügt 0,06 ml der Calciumchloridlösung hinzu bei gleichzeitigem Zeitstoppen und anschließender Überschichtung mit Paraffin.

Auswertung:

Mit Hilfe eines Lichtzeigers liest man auf der Skala des Thrombelastographen die verschiedenen Meßpunkte und die bis zum jeweiligen Ausschlag benötigte Zeit ab.

Normwerte für Plasma:

r	=	9 Min. $\pm$ 3 %
k	=	3 Min. $\pm$ 2 %
$(r + k)$	=	12 Min.
ma	=	55 mm $\pm$ 1 %.

Von den 10 ml Citratblut (1 ml 3,8 %ige Natriumcitratlösung und 9 ml Blut) entnimmt man 1 ml und versetzt dieses zur Aufhebung einer evtl. vorhandenen erhöhten Fibrinolyse mit einem Tropfen Epsilon-Aminocaprönsäure. Das Blut wird dann zur Bestimmung der Fibrinogenzeit verwendet.

Die restlichen 9 ml Citratblut zentrifugiert man 15 Minuten bei 3000 Umdrehungen/Minute zur Gewinnung von Plasma.

Die Gerinnungsmessungen werden mit dem Coagulometer nach SCHNITGER und GROSS durchgeführt, das nach der Hähchenmethode arbeitet, d. h. zum Zeitpunkt der Gerinnung zieht ein in regelmäßigen Zeitabständen durch den Gerinnungsansatz gezogenes Platinhähchen ein Fibrinfädchen aus der Flüssigkeit. Gleichzeitig wird der Impulszähler automatisch gestoppt. Die Zeit kann mit einer Genauigkeit von $\pm 1/4$ Sekunden in halben Sekunden abgelesen werden. Jede Messung wird in drei Parallelansätzen durchgeführt, deren Ergebnisse gemittelt werden.

Nach jeder Messung reinigt man die Platin-Iridium-Elektroden durch kurzes Ausglühen.

Ad 2.: Plasma-Rekalzifizierungszeit.

Nach Zugabe von Calciumionen gerinnt Citratplasma, in dem die Calciumionen gebunden sind. Die Rekalzifizierungszeit ist abhängig von den Faktoren VIII, IX, X, Thrombozytenfaktor 3, Heparin und Antithrombokinase.

Technik:

Reagenzien:

Aqua dest.

m/40 CaCl_2 -Lösung

Ausführung:

0,1 ml Citratplasma und 0,1 ml Aqua dest. werden im Coagulometer vorgewärmt. Nach 30 Sek. wird der Ansatz mit 0,1 ml m/40 CaCl_2 -Lösung versetzt und gleichzeitig der Knopf des Impulszählers gedrückt.

Normwerte:

60 - 140 Sek.

Methodische Fehlerbreite:

$$\sigma = \pm 3,05 \text{ Sek.} = \pm 4,29 \text{ \%}.$$

Ad 3.: Thromboplastinzeit nach Quick.

Außer Calciumionen wird dem Plasma bei der Rekalzifizierung eine optimale Menge Gewebsthrombokinasen zugesetzt. Mit dieser Einphasengerinnungszeitbestimmung wird ein Summationseffekt erfaßt, an dem Prothrombin und die die Thrombinbildung beschleunigenden Umwandlungsfaktoren des Plasmas Faktor V/VI, Faktor VII, Faktor X, sowie Antithrombine und Fibrinogen beteiligt sind.

Technik:

Reagenzien:

Thromboplastin-Lösung Roche

m/40 CaCl_2 -Lösung

Ausführung:

Einem im Coagulometer stehenden Röhrchen mit 0,1 ml Citratplasma setzt man mit einer Tuberkulinspritze 0,1 ml Thrombokinasen und 0,1 ml CaCl_2 -Lösung unter gleichzeitigem Druck des Impulszählerknopfes zu.

Auswertung:

Die in Sekunden ermittelten Gerinnungszeiten können in Prozenten der Gerinnungszeiten von Normalplasma-verdünnungen auf einer Eichkurve in einem doppelt logarithmischen Koordinatensystem abgelesen werden.

Normalwerte:

$$13,5 - 15 \text{ Sek.} = 100 \% - 70 \text{ \%}.$$

Methodische Fehlerbreite:

$$\sigma = \pm 0,46 \text{ Sek.} = \pm 3,36 \text{ \%}.$$

Ad 4.: Plasma-Thrombingerinnungszeit.

Das Prinzip der Plasma-Thrombingerinnungszeit ist die Messung von Plasma-Gerinnungszeiten nach Zugabe standardisierter Thrombinmengen. Sie ist abhängig vom Gehalt des Plasmas an Fibrinogen (Antithrombin I), Antithrombin II, Antithrombin III und Fibrinogenabbauprodukten (Antithrombin VI).

Technik:

Reagenzien:

Aqua dest.

Test-Thrombin Behringwerke

Der Inhalt einer Test-Thrombin-Ampulle mit 60 NIH-Einheiten wird in 1 ml dest. Wasser gelöst und als Thrombinstammlösung in Eiswasser aufbewahrt.

Ausführung:

Einen Teil der Stammlösung verdünnt man mit Aqua dest. 1 : 10. Zu 0,1 ml Citratplasma und 0,1 ml dest. Wasser, die man in dem im Coagulometer stehenden Röhrchen 20 - 30 Sek. vorwärmt, werden 0,1 ml der Thrombinverdünnung hinzugefügt und die Gerinnungszeit gemessen.

Normwerte:

18 - 25 Sek.

Methodische Fehlerbreite:

$$\bar{G} = \pm 0,88 \text{ Sek.} = \pm 3,96 \text{ \%}$$

Ad 5.: Partielle Thromboplastinzeit.

Bei Verwendung eines "partiellen Thromboplastins" läßt sich eine wesentliche Verlängerung der Gerinnungszeiten bei Hämophilie beobachten im Gegensatz zu "komplettem Thromboplastin", der Gewebsthrombokinas, das beim Zusatz mit Calcium-Ionen zu Plasmaproben von Hämophilie A- oder B-Patienten dieselben Gerinnungszeiten liefert wie bei normalem Plasma.

Technik:

Reagenzien:

Partielle Thrombokinaselösung

m/40 CaCl_2 -Lösung

Ausführung:

(Zur Herstellung der Thrombokinaselösung löst man den Inhalt einer Kapsel in 6 ml Aqua dest.).

Je 0,2 ml Citratplasma und partielle Thrombokinaselösung werden in einem Röhrchen im Coagulometer bei 37° 2 Minuten lang vorgewärmt und danach mit 0,2 ml CaCl_2 -Lösung versetzt, wobei die Gerinnungszeit bestimmt wird.

Normwerte:

51 Sek. = 100 %

Methodische Fehlerbreite:

$\sigma = \pm 2,04 \text{ Sek.} = \pm 4 \text{ \%}$.

Ad 6.: Fibrinogenzeit.

Vollblutmikromethode (in Anlehnung an die Bestimmungsmethoden von SCHNEIDER, SCOTT, CLAUS u.a.). Die Fibrinogenzeit gibt die Plasmafibrinogenkonzentration an.

Technik:

Reagenzien:

a) Diäthylbarbiturat-Acetat-Puffer pH 6,7

b) Topostasin Roche 3000 NIH-Einheiten steriles Thrombin.

Den Inhalt einer Topostasin-Ampulle löst man in 60 ml Aqua dest. und friert ihn in silikonisierten Röhrchen bei -20° bis -30° C in kleinen Portionen ein. 1 ml dieser Lösung entspricht dann 50 NIH-Einheiten Thrombin.

Ausführung:

0,2 ml einer Citratblutverdünnung (1 : 10 mit Diäthylbarbiturat-Acetat-Puffer pH 6,7) werden in ein im Coagulometer stehendes Röhrchen pipettiert und 30 Sek. vorgewärmt. Anschließend gibt man 0,2 ml Topostasinlösung (Thrombin) hinzu und mißt die Gerinnungszeit.

Auswertung:

Den Fibrinogengehalt kann man einer Eichkurve entnehmen.

Normwerte:

12,5 Sek. = 300 mg%

Methodische Fehlerbreite:

$\bar{G} = \pm 0,54 \text{ Sek.} = \pm 4,2 \%$

Ad 7.: Einphasenverfahren zur spezifischen Bestimmung
von Prothrombin (Faktor II)
Pro-/Accelerin (Faktor V/VI)
Convertin (Faktor VII)

Prothrombin (Faktor II):

Nach dem Einphasenverfahren kann Prothrombin spezifisch bestimmt werden, wenn das zu untersuchende Plasma zu einem Substrat gegeben wird, das alle Gerinnungsfaktoren außer Prothrombin im Überschuß enthält.

Technik:

Reagenzien:

Prothrombin-Reagenz-Behringwerke
(enthält Faktor V, VII, X, Fibrinogen und Thrombo-
kinase)
m/40 CaCl_2 -Lösung
Diäthylbarbituratsäurepuffer pH 7,6.

Ausführung:

Das Citratplasma wird mit Diäthylbarbituratsäurepuffer 1 : 20 verdünnt. In ein im Coagulometer stehendes Röhrchen werden 0,2 ml der Plasmaverdünnung und 0,2 ml Prothrombin-Reagenz pipettiert, nach 30 Sek. Vorwärmezeit 0,1 ml CaCl_2 -Lösung zugesetzt und die Gerinnungszeit gemessen.

Auswertung:

Die erhaltene Gerinnungszeit ist proportional dem Prothrombingehalt des untersuchten Plasmas.

Pro-/Accelerin (Faktor V/VI):

Faktor V/VI kann wie Prothrombin in einer spezifischen Einphasenbestimmung bestimmt werden, wobei das verwendete Reagenz Faktor II, Faktor VII, Faktor X, Fibrinogen und Thrombokinase, aber nicht Faktor V/VI enthält. Die Ausführung der Reaktion entspricht der der Prothrombinbestimmung. Die Gerinnungszeit ist hier ebenfalls proportional dem Faktor V/VI-Gehalt des untersuchten Plasmas.

Convertin (Faktor VII):

Das zu dessen Bestimmung verwendete Substrat im Einphasenverfahren enthält ebenfalls Faktor II, Faktor V, Faktor X, Fibrinogen und Thrombokinase, jedoch nicht Faktor VII.

Ausführung und Bestimmung entsprechen denen bei der Prothrombin- und Accelerin-Bestimmung.

Normwerte:

Faktor II: 33 - 42 Sek.

Faktor V: 36 - 45 Sek.

Faktor VII: 32 - 39 Sek.

Methodische Fehlerbreite:

Faktor II $\sigma = \pm 1,13 \text{ Sek.} = \pm 3,4 \%$

Faktor V $\sigma = \pm 0,66 \text{ Sek.} = \pm 1,83 \%$

Faktor VII $\sigma = \pm 0,75 \text{ Sek.} = \pm 2,03 \%$

Ad 8.: Plasma-Thrombokinese-Bildungstest = Biggs-Test:

Das Prinzip dieses Testes beruht auf einer Zweiphasenmethode, wobei sich in der ersten Phase die Plasma-Thrombokinese unter Beteiligung von Faktor V, Faktor VIII, Faktor IX, Faktor X, Thrombozytenfaktor 3 und Calciumionen bildet, in der zweiten Phase dann deren Aktivität an thrombozytenarmem Plasma bestimmt wird.

Das für den Biggs-Test benötigte Serum erhält man, indem man 5 ml Nativblut in einem Röhrchen solange leicht bewegt, bis das Blut zu gerinnen beginnt, sie dann für 2 Stunden in ein Wasserbad bei 37° stellt und danach durch 15 Minuten langes Zentrifugieren bei 3000 Umdrehungen/Minute Blutzellen und Fibrin abtrennt.

Plasma und Serum pipettiert man ab. Sofern die Untersuchungen nicht sofort durchgeführt werden konnten, wurden die Proben bei -20° bis -30° C eingefroren.

Technik:

Reagenzien:

Substratplasma Behringwerke

(thrombozytenarmes Plasma, das die im Test benötigten Faktoren I und II enthält).

Der Inhalt einer Ampulle wird in 1 ml Aqua dest. gelöst.

Normales Humanserum Behringwerke.

Der Inhalt einer Ampulle wird in 2 ml 0,9 %iger NaCl-Lösung gelöst und entspricht dann einer Normalserumverdünnung von 1 : 10.

Humantrockenthrombozyten Behringwerke

Der Inhalt einer Ampulle mit 5 mg wird in einem Reagenzglaschen mit 5 ml dest. Wasser versetzt und 2 Minuten kräftig geschüttelt.

Aluminiumhydroxyd-Suspension 1 %ig
Diäthylbarbiturat-Acetat-Pufferlösung pH 6,7
m/40 CaCl_2 -Lösung.

Ausführung:

1 ml Citratplasma wird mit 0,1 ml Aluminiumhydroxyd-Suspension versetzt, 3 Minuten bei 37°C inkubiert und jede Minute bewegt. Anschließend zentrifugiert man diesen Ansatz 5 Minuten bei 3000 Umdrehungen/Minute. Den Überstand verdünnt man 1 : 5 mit 0,9 %iger NaCl-Lösung.

Aluminiumhydroxyd-adsorbiertes Plasma enthält Faktor I, Faktor V, Faktor VIII. Die Faktoren II, VII, IX und X werden durch Aluminiumhydroxyd adsorbiert.

Das Patientenserum wird 1 : 10 mit 0,9 %iger NaCl-Lösung verdünnt. Es enthält die Faktoren VII, IX und X. Die Faktoren I, II, V und VIII fehlen.

Vor Versuchsbeginn pipettiert man in 8 im Coagulometer stehende Röhrchen je 0,1 ml Substratplasma und 0,1 ml Diäthylbarbiturat-Acetat-Puffer pH 6,7, in ein weiteres Röhrchen 0,3 ml Aluminiumhydroxyd-adsorbierte Plasmaverdünnung, 0,3 ml Patientenserumverdünnung und 0,3 ml Thrombozytensuspension. Nach kurzem Umschütteln wird die Mischung mit 0,3 ml m/40 CaCl_2 -Lösung versetzt und gleichzeitig eine Stoppuhr in Gang gesetzt.

Im Abstand von je 1 Minute pipettiert man dann Mengen von 0,1 ml dieses Ansatzes in die Röhrchen mit dem Substratplasma und mißt die Gerinnungszeit.

Bei der Bestimmung von Faktor VIII werden Patientenplasma und Normalserum verwandt, bei Faktor IX Normalplasma und Patientenserum.

Normwerte:

Nach 2 - 4 Minuten Aktivierungszeit 10 - 14 Sekunden.

Methodische Fehlerbreite:

Faktor VIII und IX $\sigma = \pm 0,33 \text{ Sek.} = \pm 2,06 \%$

Faktor VIII $\sigma = \pm 0,53 \text{ Sek.} = \pm 3,7 \%$

Faktor IX $\sigma = \pm 0,55 \text{ Sek.} = \pm 2,8 \%$

Ad 9.: Zählung der Thrombozyten:

Technik:

Reagenzien:

Cocainhydrochloridlösung

Cocain. Hydrochlor. 3,0

NaCl 0,2

Aqua dest. ad 100,0

Ausführung:

Mit einer Leukopipette entnimmt man Kapillarblut aus dem mit einer Lanzette angeritzten Ohrläppchen des Patienten bis zur Markierung 0,5 und zieht dann Cocainhydrochloridlösung bis zur Marke 11 auf. Nach 5-minütigem Schütteln dieser Pipette beschickt man die Zählkammer mit dieser Mischung und läßt sie mindestens 20 Minuten in einer feuchten Kammer ruhen, damit die Thrombozyten nicht austrocknen, bevor sie richtig sichtbar werden.

Anschließend werden 5 Quadrate der Zählkammer ausgezählt und das Ergebnis mit 100 000 multipliziert.

Normalwerte:

300 000/mm³

Methodische Fehlerbreite:

$\sigma = \pm 6,900/\text{mm}^3 = \pm 2,3 \%$

C. Fehlerberechnung und statistische Beurteilung:

1. Die Berechnung der methodischen Fehlerbreite:

Von ein und demselben Normalplasma wurden mindestens 10 Einzelbestimmungen durchgeführt. Der Mittelwert der Ergebnisse wurde als Normalwert angegeben und die methodische Fehlerbreite nach folgender Formel berechnet:

$$\sigma = \pm \sqrt{\frac{\sum (\alpha - x_1)^2}{n - 1}}$$

$$\sigma_M = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

σ = Streuung

α = Mittelwert

x_1 = Einzelwert

n = Anzahl der Versuche

σ_M = Standardabweichung des Mittelwertes.

2. Die statistische Auswertung:

erfolgte mit den in Sekunden gemessenen Werten. Als Ausgangswert diente jeweils der an 20 gesunden Vergleichspersonen gemessene Mittelwert. Abweichend davon wurde der Mittelwert für die Thrombozyten bestimmt. Den Ausgangswert hierfür ergab der Mittelwert des 11. - 33. posttraumatischen Tages in der Annahme, daß zu diesem Zeitpunkt die Thrombozytenzahl den normalen Ausgangswert wieder erreicht hatte. Zur statistischen Beurteilung der Streuung des Kollektivs wurde nach folgender Formel gerechnet:

$$\sigma = \pm \sqrt{\frac{\sum (\alpha - x_1)^2}{n - 1}}$$

Die statistische Signifikanz der Differenz der Zeitunterschiede wurde unter Zugrundelegung der t-Verteilung beurteilt.

$$t = \frac{\alpha_1 - \alpha_2}{\sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n_2} + \frac{\sigma_2^2}{n_1}}}$$

- α = Mittelwert
- n = Zahl der Einzelmessungen
- σ = Standardabweichung
- $\alpha_1 - \alpha_2$ = Differenz der Mittelwerte
- t = Signifikanz
- P = Irrtumswahrscheinlichkeit

Die Größe P wurde aus den Geigytafeln entnommen.

Die Zusammenstellung der statistischen Ergebnisse erfolgte nach den einzelnen Untersuchungsmethoden in Tabellen.

D. Ergebnisse:

Die Untersuchungen ergaben statistisch signifikante Ergebnisse bei den Parametern: Thrombelastogramm, Rekalzifizierungszeit, Thrombozytenzahl, Fibrinogen, Plasmathrombinzeit. Sie sind sowohl tabellarisch als auch graphisch dargestellt. In den Tabellen sind zu den einzelnen Untersuchungszeiten angegeben:

- n = Anzahl der Patienten
- α = Mittelwert
- σ = Streuung des Kollektivs
- σ_M = Streuung des Mittelwertes
- t = Signifikanz (zum Normwert)
- P = Irrtumswahrscheinlichkeit.

Die graphischen Darstellungen zeigen auf der Abszisse die Zeitpunkte der Untersuchungen und auf der Ordinate die Absolutwerte der einzelnen Gerinnungsmessungen. Die Kurven bedeuten den Verlauf der Mittelwerte, wobei zur besseren Beurteilung die jeweilige Standardabweichung des Mittelwertes eingezeichnet ist. In allen Graphiken bedeuten Abweichungen nach oben Abnahme der Gerinnungsaktivität. Bei den Untersuchungen der Thromboplastinzeit, partiellen Thromboplastinzeit und der Faktoren II, V, VII, VIII und IX konnten die Ergebnisse statistisch nicht gesichert werden. Sie sind daher nur als Mittelwerte in Tab. 9 zusammenfassend dargestellt.

Tab. 2: Rekalfizierungszeit.

		Zeit nach dem Frakturereignis									
Normwert		0 - 12 ^h		12 - 24 ^h		2. Tag	3. Tag	4. Tag	5.-7. Tag	8.-10. Tag	11.-33. Tag
n		20	30	21	33	14	10	15	14	16	
α (Sek.)		101,8	92,3	100,0	112,3	105,5	118,1	102,2	106,8	119,1	
σ (Sek.)		+ 5,0	+19,89	+26,98	+26,92	+22,19	+17,98	+22,70	+23,92	+35,28	
σ_M (Sek.)		+ 1,12	+ 3,90	+ 5,80	+ 4,68	+ 5,93	+ 5,60	+ 5,86	+ 6,39	+ 8,82	
t		2,23	0,29	1,76	0,72	3,78	0,07	0,90	2,16		
P		<0,03	<0,8	<0,1	<0,5	<0,001	<0,95	<0,4	<0,05		

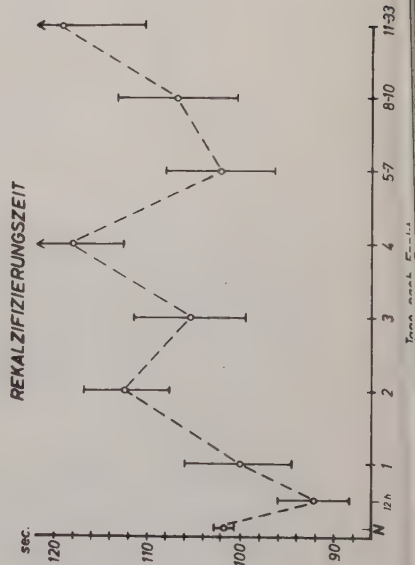


Abb. 1:

	Normwert	0 - 12 ^h	12 - 24 ^h	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5.-7. Tag	8.-10. Tag	11.-33 Tag
n	20	28	21	33	14	10	16	14	14
α (%)	116	97,0	108,0	108,0	115,0	118,0	111,0	118,0	116,0
σ (%)		+12,4 +15,5	+19,1	+21,3	+23,4	+25,2	+22,6	+23,3	+19,1
σ_M (%)		+ 2,77 + 3,1	+ 5,17	+ 3,8	+ 6,25	+ 7,97	+ 6,04	+ 6,45	+ 6,04
t		3,16	1,33	1,14	0,11	0,25	0,54	0,22	
P		<0,005	<0,2	<0,3	<0,9	<0,8	<0,6	<0,85	

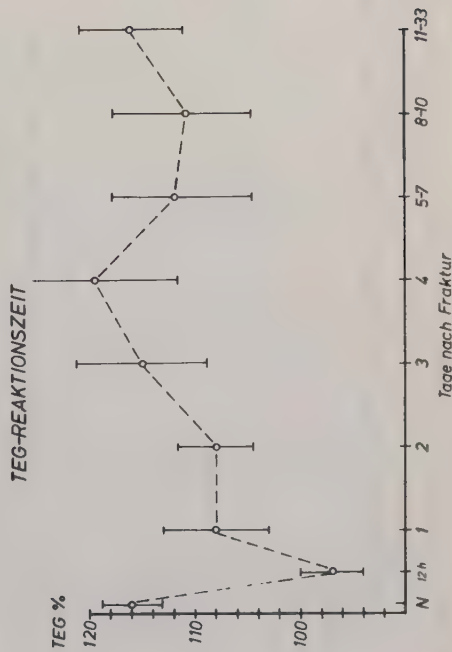


Abb. 2:

Tab. 4: TEG-Reaktions- und Gerinnselbildungszeit.

		Zeit nach dem Frakturereignis													
Normwert		0 - 12 ^h		12 - 24 ^h		2. Tag	3. Tag	4. Tag	5.-7. Tag	8.-10. Tag	11.-33. Tag				
n	20	28	21	33	14	10	16	14	14	14	14	14	14	14	
α (%)	109	99,3	106,0	100,7	116,0	122,0	112,14	100,8	106,0	106,0	106,0	106,0	106,0	106,0	
ζ (%)	+11,9	+18,21	+23,54	+18,22	+26,54	+27,66	+26,36	+15,78	+19,37	+15,78	+15,78	+15,78	+15,78	+15,78	
ζ_M (%)	+ 2,66	+ 3,44	+ 5,13	+ 3,17	+ 7,09	+ 8,75	+ 6,59	+ 4,21	+ 5,17	+ 4,21	+ 4,21	+ 4,21	+ 4,21	+ 4,21	
t	2,10	0,5	1,82	1,04	2,10	0,48	1,72	0,56	0,56	1,72	0,48	1,72	0,56	0,56	
P	<0,05	<0,6	<0,1	<0,3	<0,05	<0,7	<0,1	<0,6	<0,6	<0,1	<0,7	<0,1	<0,6	<0,6	

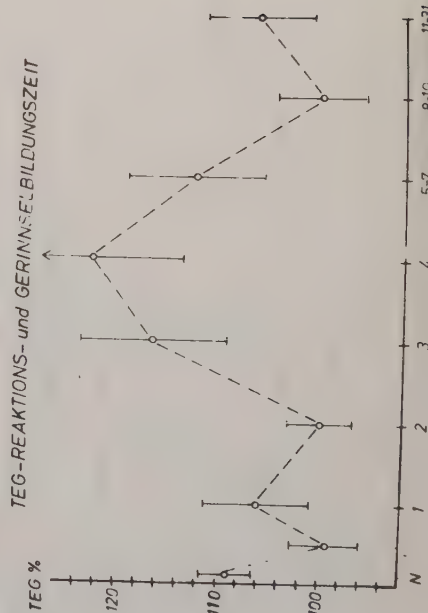


Abb. 3:

n	20	28	21	33	14	10	16	14	14
α (mm)	63,0	62,9	59,1	61,3	63,9	67,9	67,7	68,6	71,1
$\bar{G}$ (mm)	+6,28	+4,68	+6,55	+7,39	+6,40	+4,04	+5,79	+5,03	+4,28
$\bar{G}_M$ (mm)	+1,40	+0,88	+1,43	+1,29	+1,71	+1,28	+1,45	+1,34	+1,14
t		0,06	1,95	0,86	0,40	2,25	2,31	2,80	4,21
P		<0,95	<0,05	<0,4	<0,7	<0,03	<0,03	<0,01	<0,001

TEG-MAXIMALAMPLITUDE

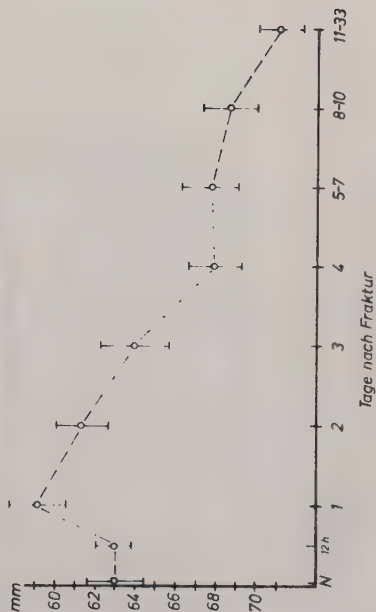


Abb. 4:

Tab. 6: Thrombozytenzahl.

		Zeit nach dem Frakturereignis									
Normwert		0 - 12 ^h		12 - 24 ^h		2. Tag	3. Tag	4. Tag	5.-7. Tag	8.-10. Tag	11.-33. Tag
n	16	29	18	33	14	10	15	14	16		
α	301500	165500	178000	156500	163500	197000	211000	252000	301500		
σ	+165300	+74417	+72343	+40845	+50249	+68748	+72755	+96022	+165340		
σ_M	+41335	+13818	+17051	+7110	+13429	+21740	+18799	+25951	+41335		
t	3,79	2,87	4,75	3,00	1,90	1,93	0,97				
P	<0,001	<0,01	<0,001	<0,005	<0,1	<0,07	<0,35				

THROMBOZYTENZAHl

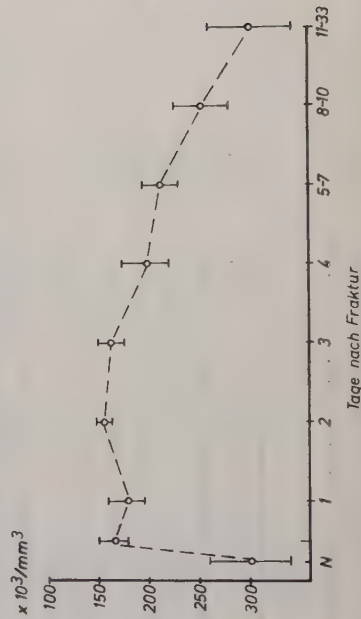


Abb. 5:

Tab. 7: Fibrinogen.

		Zeit nach dem Frakturereignis									
Normwert		0 - 12 ^h	12 - 24 ^h	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5.-7. Tag	8.-10. Tag	11.-33. Tag		
n	20	19	15	22	6	3	6	11	5		
α (Sek.)	9,88	13,7	13,0	11,8	10,0	6,1	11,0	9,0	10,0		
σ (Sek.)	+0,96	+4,17	+4,51	+2,32	+1,74	+0,49	+2,79	+2,43	+2,53		
σ_M (Sek.)	+0,22	+0,96	+1,16	+0,49	+0,71	+0,23	+1,13	+0,73	+1,04		
t		4,02	3,02	3,70	0,40	6,87	1,55	1,46	0,24		
p		<0,001	<0,005	<0,001	<0,7	<0,001	<0,15	<0,15	<0,8		

FIBRINOGEN

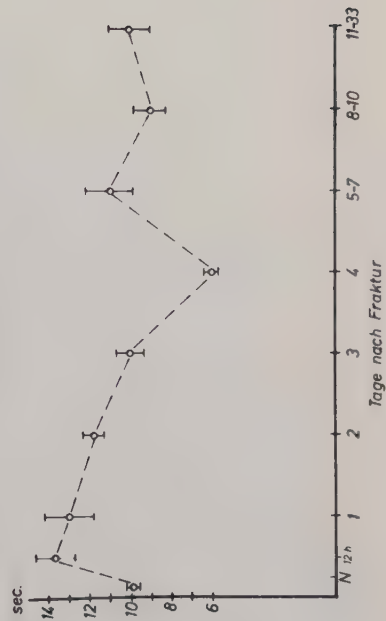


Abb. 6:

Tab. 6: Plasmathrombinzeit.

		Zeit nach dem Frakturereignis															
Normwert		0 - 12 ^h		12 - 24 ^h		2. Tag		3. Tag		4. Tag		5.-7. Tag		8.-10. Tag		11.-33. Tag	
n	20	30	21	33	14	10	15	14	16	14	16	14	15	14	16	14	16
α (Sek.)	21,62	19,0	18,2	18,6	18,3	16,6	17,9	18,8	19,2	18,8	19,2	18,8	17,9	18,8	19,2	18,8	19,2
σ (Sek.)	+1,18	+2,79	+2,64	+2,78	+2,35	+2,75	+3,21	+3,67	+3,93	+3,21	+3,67	+3,67	+3,21	+3,67	+3,93	+3,67	+3,93
σ_{II} (Sek.)	+0,26	+0,51	+0,57	+0,48	+0,63	+0,87	+0,83	+0,98	+0,98	+0,83	+0,98	+0,98	+0,83	+0,98	+0,98	+0,98	+0,98
t	4,09	5,31	4,61	5,42	6,98	4,77	3,21	2,61		4,77	3,21	2,61		4,77	3,21	2,61	
P	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

PLASMA-THROMBINZEIT

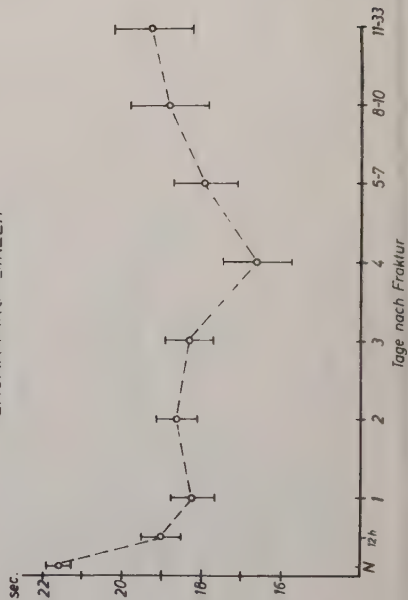


Abb. 7:

Tab. 9: Mittelwerte aller Faktoren, bei denen keine Signifikanz errechnet werden konnte.

	Zeit nach dem Frakturereignis							
	0 - 12 ^h	12 - 24 ^h	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5.-7. Tag	8.-10. Tag	11.-33. Tag
Thromboplastinzeit (Sek.)	14,9	14,0	14,5	14,4	14,3	14,8	15,1	14,8
PTT (Sek.)	40,8	43,0	42,0	42,5	43,5	42,4	41,5	44,0
Faktor II (Sek.)	35,2	34,2	35,4	35,1	35,0	36,0	35,4	35,4
Faktor V (Sek.)	41,5	40,4	41,9	40,1	42,0	40,5	40,0	38,8
Faktor VII (Sek.)	36,9	36,4	37,5	35,6	40,0	39,0	40,0	38,0
Faktor VIII (Sek.)	11,6	13,2	12,1	12,6	-	11,7	13,5	12,0
Faktor IX (Sek.)	13,3	13,3	13,3	12,6	-	11,5	11,5	12,0
Faktor VIII + IX (Sek.)	11,2	13,3	12,6	12,0	-	11,0	11,2	15,0

E. Diskussion:

Eine der gefürchteten Komplikationen bei Kranken in Chirurgischen Kliniken ist trotz aller Fortschritte in Diagnostik, Technik und Therapie die Thromboembolie. Sie tritt nicht nur gehäuft nach operativen Eingriffen auf, sondern auch nach stumpfen Gewebsverletzungen, zu denen auch Knochenbrüche gehören.

Nach WELLER, DOST und BRÜCK sowie BLUM schwankt die Thromboemboliehäufigkeit bei Frakturen je nach Lokalisation und Schwere der Fraktur zwischen 0,25 % und über 4 %. Dabei wird von verschiedenen Autoren übereinstimmend festgestellt, daß mit der Schwere der Fraktur die Häufigkeit der Thromboembolien zunimmt und daß die Komplikationen besonders in der 1. bis 3. Woche nach dem Frakturereignis auftreten. Ursächlich werden dafür die Bettruhe des Patienten und besonders die Ruhigstellung der frakturierten Extremität verantwortlich gemacht, verbunden damit Oedeme und schlechtere Durchblutung.

Die Bedeutung des Problems wird aber noch deutlicher, wenn man bedenkt, daß nach den Angaben von WERTHEMANN und RUTISHAUSER von den in den Jahren 1950 bis 1952 in Basel obduzierten 172 tödlich verlaufenen Lungenembolien nur 30,2 % klinisch erkannt wurden. Da nun jede Embolie eine Thrombose zur Grundlage hat, aber nicht jede Thrombose zur Embolie führen muß, wird verständlich, daß der Anteil der klinisch nicht erkannten Thrombosen noch größer ist. Auch in Bezug auf den zeitlichen Verlauf geht die Thrombose einer Embolie stets voran, so daß anzunehmen ist, daß bei den Frakturen die Thrombosehäufigkeit allein ihren Gipfel vor der 2. Woche nach dem Unfall hat.

Unter dem Eindruck dieser Tatsachen erschien es notwendig, nach weiteren diagnostischen Möglichkeiten zu suchen, die unter Umständen schon die Gefahr des Auftretens einer Thrombose anzeigen. Im Zusammenhang mit der Fraktur sind

alle drei von VIRCHOW angegebenen thrombosebegünstigenden Faktoren beteiligt. Durch die Ruhigstellung kommt es zur Verlangsamung der Blutströmung; die immer vorhandenen Weichteilverletzungen führen zu lokalen Veränderungen an den Gefäßwänden, und diese beiden Faktoren zusammen können die Blutgerinnung im Sinne einer Hyperkoagulabilität verändern (LASCH).

Eine Verbesserung der Blutzirkulation ist bei Frakturen durch die notwendigen ruhigstellenden Verbände (Schiene, Gips) nur bedingt möglich, und auch die Gefäßwandschädigung ist therapeutisch kaum zugänglich. Dagegen läßt sich die Blutgerinnung medikamentös gut beeinflussen, so daß es naheliegend war zu untersuchen, ob und wann nach Frakturen meßbare Veränderungen der Blutgerinnung auftreten und ob deren Ausmaß einer Therapie bedarf.

Die Ergebnisse vorliegender Arbeit, die an insgesamt 50 Patienten mit Frakturen verschiedenen Schweregrades und verschiedener Lokalisation gewonnen wurden, zeigen, daß es tatsächlich zu erheblichen Blutgerinnungsveränderungen kommt und daß deren Maximum - wie erwartet - nicht erst in der 2. und 3. Woche zu finden ist. Vielmehr verändert sich die Gesamtgerinnung, gemessen mit dem Thrombelastographen und der Rekalzifizierungszeit, in Form einer statistisch signifikanten Erhöhung des Gerinnungspotentials. Schon nach weiteren 12 Stunden nähern sich die Gerinnungszeiten wieder dem Ausgangswert, um sich dann weiter zu verlängern. Am 4. Tag ist das gegenüber dem Ausgangswert signifikante Maximum der Gerinnungsverzögerung erreicht. Im weiteren Verlauf schwanken die Gerinnungszeiten nur noch gering um den Ausgangswert im Sinne von Regulation und Gegenregulation.

Dazu im Gegensatz scheint zu stehen, daß die Thrombozytenzahl gegenüber einem Kollektiv normaler Versuchspersonen 12 Stunden nach Eintritt einer Fraktur um fast 50 % abnimmt. Diese statistisch signifikante Verminderung ist bis einschließlich 4 Tage nach der Fraktur nachweisbar. Danach steigen die Thrombozyten innerhalb von 3 Wochen wieder auf den Ausgangswert an. Das stimmt mit den Angaben von MEYER und WILDISEN überein, die schon 1938 einen Thrombozytenanstieg am 4. Tag nach Frakturen beobachten konnten.

Da die Veränderungen der Maximalamplitude des Thrombelastogramms zum großen Teil thrombozytenabhängig sind, ist der Kurvenverlauf erwartungsgemäß gleichsinnig.

Der zweite, die Maximalamplitude beeinflussende Faktor ist das Fibrinogen. Auch hierbei findet sich innerhalb 12 Stunden nach Eintritt der Fraktur eine signifikante Abnahme. Danach kommt es zu einem allmählichen Wiederanstieg des Fibrinogenspiegels, der am 4. Tag weit über dem Normbereich liegt. Übereinstimmend dazu verhalten sich die Veränderungen der Plasmathrombinzeit.

Die Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

In den ersten 12 Stunden nach Eintritt einer Fraktur findet sich eine Zunahme der Gesamtgerinnungsaktivität sowie eine Abnahme von Fibrinogen und Thrombozyten.

4 Tage später sind die entsprechenden Parameter gegenseitig verändert. Die Gesamtgerinnung zeigt jetzt eine Verzögerung. Der Fibrinogengehalt ist über die Norm angestiegen, und die Thrombozyten nähern sich wieder dem Ausgangswert. Dabei ließen sich alle bisher geschilderten Veränderungen statistisch sichern.

Welche Möglichkeiten der Erklärung ergeben sich für diese Veränderungen?

Die Ruhigstellung des Patienten bzw. der frakturierten Extremität kann als Ursache von vornherein ausgeschlossen werden, da die gemessenen Gerinnungsveränderungen schon wenige Stunden nach dem Unfall nachweisbar sind. Vielmehr ist daran zu denken, daß die Blutgerinnung unmittelbar durch das Frakturereignis verändert wird. Neben der Verletzung des Knochens kommt es ja auch zu einer Traumatisierung der Weichteile, wobei verschiedenartigste Gewebszellen zerstört werden. Dabei wird u.a. ein Aktivator der Blutgerinnung, die Gewebsthrombokinas, freigesetzt, der in die Blutbahn gelangen und dort den Gerinnungsvorgang beschleunigen kann. Dies würde die gemessenen Veränderungen der Globalgerinnung erklären.

Selbstverständlich ist der Organismus bestrebt, die aus den zerrissenen Gefäßen austretende Blutung einzudämmen, was im Bereich der kleineren muskulären Gefäße nur durch Thrombosierung geschehen kann (WITTE). Dazu werden vor allem extravasal gelegene, thrombozytenreiche Gerinnsel gebildet, die später durch Fibrin stabilisiert werden. Danach ist verständlich, daß mit zunehmendem Ausmaß der Verletzung größere Anteile dieser Faktoren zur örtlichen Blutstillung verbraucht werden, was sich im strömenden Blut natürlich als Verminderung auswirken muß.

Nun ist naheliegend, das Trauma bei Frakturen mit dem bei Operationen zu vergleichen, obwohl natürlich die äußeren Umstände (Operation in Narkose) verschieden sind. Wenn man diesen Vergleich trotzdem als erlaubt ansieht, dann ergeben sich auffällige Ähnlichkeiten, z. B. im Verlauf der Thrombozytenzahlen. Nach WILLE

findet sich in den meisten Untersuchungen übereinstimmend ein postoperativer Thrombozytenabfall in den ersten 24 Stunden, dem erst nach etwa 5 - 7 Tagen ein gegenregulatorischer Anstieg folgt. Die postoperativ gefundene Thrombozytose, die am 10. Tag nach der Operation Zahlen weit über dem Ausgangswert erreicht, konnte in vorliegendem Krankengut nicht nachgewiesen werden. Es ergeben sich also ähnliche Verhältnisse wie bei den Frakturen, wobei hier die Gerinnungsveränderungen hauptsächlich auf die stattfindende Blutstillung zurückgeführt werden.

Ein weiterer, nicht zu unterschätzender Faktor, der sich auch auf die Blutgerinnung auswirken kann, ist die psychische Belastung des Patienten nach Eintritt der Fraktur, so z. B. durch Schmerz, Angst usw. (MACHT). Ganz allgemein führen Stress-Situationen zu einer beschleunigten Blutgerinnung und zu einer vermehrten Fibrinolyse. Die in vorliegender Arbeit nachgewiesenen Gerinnungsveränderungen könnten also zu einem nicht näher bestimmbareren Anteil auch dadurch verursacht sein. Einen gewissen Hinweis für die Richtigkeit dieser Annahme ergibt die Beobachtung, daß im Gegensatz zum Durchschnitt des untersuchten Krankengutes an Traumen gewöhnte Patienten (Fußballspieler) nur geringe Veränderungen der Blutgerinnung aufweisen. Dies steht in guter Übereinstimmung mit den tierexperimentellen Untersuchungen von LAZAR und KARADY, die Ratten in einer rotierenden Trommel an einen dadurch hervorgerufenen traumatischen Schock adaptierten. Sie fanden bei nicht adaptierten Vergleichstieren, die sie eine Stunde rotieren ließen, unmittelbar danach einen Fibrinogenabfall von 100 mg%. Demgegenüber wiesen die adaptierten Tiere nur eine Verminderung um 38 mg% auf. Ebenso verhielt sich der Fibrinogenanstieg nach 24 Stunden unterschiedlich.

Während der Fibrinogengehalt der Kontrolltiere um 236 mg% anstieg, betrug dieser bei den adaptierten Tieren nur 92 mg%. Diese Ergebnisse zeigen, daß der Einfluß des Schocks auf die posttraumatisch gefundenen Gerinnungswerte nicht unerheblich ist, wobei natürlich das Ausmaß bei vorliegenden klinischen Untersuchungen nicht genau beurteilt werden kann.

Die im weiteren Krankheitsverlauf der untersuchten Patienten nachgewiesenen Gerinnungsveränderungen sind gegenüber denen der ersten 4 Tage nur noch gering. Vor allem ließ sich keine Zunahme der Gerinnungsaktivität mit der Dauer der Ruhigstellung finden.

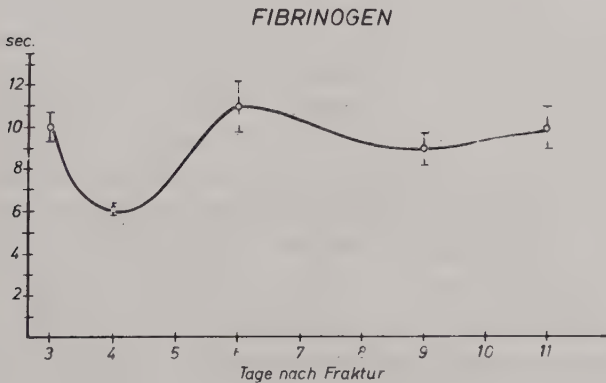


Abb. 8:

Aus dem in Abb. 8 graphisch dargestellten Verlauf der Fibrinogenwerte, die hier als Beispiel für alle anderen Gerinnungsuntersuchungen stehen, erscheint vielmehr die

Annahme berechtigt, daß es sich bei den gemessenen geringen Schwankungen nach dem 4. Tage um ein Wiedereinpendeln des Gleichgewichtes handelt, das durch die initialen Veränderungen der ersten Stunden gestört wurde.

Aus vorliegenden Untersuchungsergebnissen lassen sich für die tägliche Praxis folgende Schlüsse ziehen:

Während einige Kliniken eine generelle Thromboseprophylaxe mit Antikoagulantien - auch bei Frakturen - durchführen und über gute Ergebnisse berichten, fürchten andere Autoren die durch Antikoagulantien bedingte Wundheilungsstörung. Sie sind der Meinung, daß eine ausreichende Thromboembolieprophylaxe dadurch gegeben ist, daß die Frakturen, wenn möglich, operativ behandelt werden und dadurch die Dauer der absoluten Ruhigstellung entscheidend verkürzt wird. Aufgrund vorliegender Gerinnungsuntersuchungen, von denen natürlich nicht unmittelbar auf eine Thrombosegefährdung geschlossen werden kann, läßt sich ebenfalls keine absolute Indikation für eine Antikoagulantienprophylaxe ableiten. Wenn man weiterhin in Rechnung stellt, daß ELUM bei insgesamt 8502 Frakturen nur 1,74 % Thromboembolien gefunden hat, so erscheint eine generelle Antikoagulantienbehandlung nicht gerechtfertigt. Vielmehr sollte die Indikation dazu von Fall zu Fall gestellt werden.

F. Zusammenfassung:

In vorliegender Arbeit wurden an insgesamt 50 Patienten, die einen Knochenbruch erlitten hatten, die Veränderungen der Blutgerinnung im Verlauf bis zu 33 Tagen untersucht, wobei die erste Blutentnahme unmittelbar nach Einweisung in die Klinik erfolgte.

Folgende Gerinnungsuntersuchungen wurden durchgeführt:

Thrombelastogramm, Bestimmung der Rekalkifizierungszeit, der Thromboplastinzeit, der Plasma-Thrombin-gerinnungszeit, der partiellen Thromboplastinzeit, des Fibrinogengehaltes, der Faktoren II, V, VII, der Faktoren VIII und IX (Biggs-Test) und die Zählung der Thrombozyten.

Die Ergebnisse zeigen bereits 12 Stunden nach dem Frakturereignis eine signifikante Verkürzung der Gesamtgerinnung, die sich sowohl im TEG als auch mit der Rekalkifizierungszeit nachweisen läßt. Im weiteren Verlauf verlängern sich die Werte wieder bis zu einem Maximum am 4. Tage, um dann nur noch gering um den Normwert zu schwanken.

Die Thrombozytenzahl nimmt innerhalb der ersten 12 Stunden nach der Fraktur um etwa 50 % ab und steigt erst nach dem 4. Tag signifikant wieder an. Übereinstimmend damit ist der Verlauf der Maximalamplitude des TEG, die neben den Thrombozyten auch durch den Fibrinogengehalt des Blutes beeinflusst wird. Auch dieser ist bereits 12 Stunden nach dem Unfall signifikant vermindert. Er steigt während der nächsten Tage wieder an und erreicht am 4. Tage sein Maximum, wobei der Gehalt zu diesem Zeitpunkt fast das Doppelte des Ausgangswertes beträgt. Neben der Maximalamplitude des TEG geht der Fibrinogengehalt in die Plasmathrombinzeit ein, die einen entsprechenden Verlauf zeigt.

Drei Faktoren sind als auslösende Ursache zu diskutieren:

1. Durch die Gewebsverletzung wird Gewebsthrombokinase freigesetzt, die in die Blutbahn gelangen und so die Gerinnung beschleunigen kann.
2. Die Blutung aus den verletzten Gefäßen wird durch thrombozytenreiche Thromben zum Stehen gebracht, die später durch Fibrin stabilisiert werden. Die Folge davon ist der nachgewiesene Abfall von Thrombozyten und Fibrinogen im strömenden Blut.
3. Das Frakturereignis bedeutet eine Stress-Situation, die für sich allein beide eben geschilderten Gerinnungsveränderungen hervorrufen kann.

Eine Entscheidung, welche der drei Mechanismen im Vordergrund steht, muß offenbleiben.

Die im weiteren Verlauf nachweisbaren Gerinnungsveränderungen deuten auf einen Regulationsmechanismus hin, in dem das durch die Fraktur gestörte Gleichgewicht sich jenseits des 4. Tages wieder einpendelt.

Die Untersuchungsergebnisse lassen mit Einschränkung den Schluß zu, daß eine generelle Thromboseprophylaxe mit Antikoagulantien nicht gerechtfertigt erscheint, sondern die Indikation dazu in Abhängigkeit vom Einzelfall gestellt werden muß.

G. Literaturverzeichnis

- 1) ATKINS, H.J.E.:
Observations on post-operative thrombosis and
pulmonary embolism.
Guy's Hosp. Rep. 88 (1938).
- 2) BAKULEW, A.N., CHRUSCHTOWA, W.M.:
Gerinnungsfaktoren und fibrinolytische Aktivität
bei chirurgischen Patienten.
Chirurgija (Mosk.) 38, Heft 7 (1962).
- 3) BAUMBARTNER, H.R.:
Eine neue Methode zur Erzeugung von Thromben
durch gezielte Überdehnung der Gefäßwand.
Z. ges. exp. Med. 137 (1963).
- 4) BERGENTZ, S.E., GELIN, L.E., RUDENSTAM, C.M.,
ZEDERFELDT, B.:
The viscosity of whole blood in trauma.
Acta chir. scand. 126 (1963).
- 5) BERNASCONI, A., LIMENTANI, A.:
La malattia tromboembolica in chirurgia orto-
pedica e traumatologica.
Arch. Ortop. Milano 73 (1960).
- 6) BLUM, E.:
Beeinflussung der Kallusbildung durch Antikoagu-
lantien bei Frakturen mit thromboembolischen
Komplikationen.
Bruns' Beitr. klin. Chir. 208 (1964).
- 7) CLARKE, R., FISHER, M., TOPLEY, E., DAVIES, J.W.L.:
Extent and time of blood-loss after civilian injury.
Lancet 1961, II.
- 8) EGEBERG, O.:
Changes in the Coagulation System Following
Major Surgical Operations.
Acta Medica Scand. Vol. 171, fasc. 6 (1962).
- 9) ESKELAND, G.:
Prevention of venous thrombosis and pulmonary
embolism in injured patients.
Lancet 1962, I.
- 10) FEGAN, W.C., BEESLEY, W.H., FITZGERALD, D.E.:
Prophylaxis of superficial and deep venous thrombo-
sis in the lower limbs.
Irish. med. Ass. 54 (1964).

- 11) FÜRSTENBERG, H.:
Blutveränderungen in den ersten Stunden des
traumatischen Schocks.
Langenb. Arch. klin. Chir. 301 (1962).
- 12) GAZZANO, A.M., MAGISTRONI, C. e M. MOSELLI:
Trombosi chirurgica ed embolica polmonare.
Considerazioni e rilievi nella pratica orto-
pedica e traumatologica.
Minerva med. (Torino) 53 (1962).
- 13) GEIGY:
Wissenschaftliche Tabellen, 6. Aufl.
Documenta Geigy (1962).
- 14) GIEBEL, M.G.:
Arterielle und venöse Durchblutungsänderungen im
Verlaufe der Frakturheilung an Extremitäten.
Arch. orthop. Unfall-Chir. 56 (1964).
- 15) GODAL, H.C.:
Quantitative and qualitative changes in fibrinogen
following major surgical operations.
Acta med. scand. 171 (1962).
- 16) HJELMSTEDT, A., SUNDSTRÖM, R.:
Deep venous thrombosis following fractures
of the tibial shaft.
Acta chir. scand. 126 (1963).
- 17) KOLLER, F.:
Die Pathogenese der Thrombose und ihre therapeu-
tischen Konsequenzen.
Dtsch. med. Wschr. 86 (1961).
- 18) KRONBERGER, L.:
Die postoperative thromboembolische Komplikation,
ihre Entstehung, Prophylaxe und Therapie.
Dtsch. med. J. 12. Jg., Nr. 6 (1961).
- 19) LASCH, H.G., MECHELKE, K., SESSNER, H.H.:
In: Naegeli, Th., Matis, P.:
Die thromboembolischen Erkrankungen.
Beziehungen zwischen Gerinnung und Kreislauf.
F. K. Schattauer, Stuttgart, 1960.
- 20) LASCH, H.G., MECHELKE, K., NÜSSER, E., SESSNER, H.H.:
Über Beziehungen zwischen Blutgerinnung und
Kreislauffunktion.
Z. exp. Med. 129 (1958).

- 21) LAZAR, G., KARADY, S.:
The Effect of Adaptation to Trauma on the
Fibrinogen Level in Traumatic Shock,
Szeged Hung. Acta Physiol. Hung. 31 (1967).
- 22) LORENZ, D.:
Die Prophylaxe der Venenthrombosen in der
Chirurgie.
Med. Welt 1960.
- 23) LORENZ, D.:
Zur Prophylaxe und Therapie der postoperativen
Thromboembolie in Deutschland.
Langenb. Arch.klin. Chir. 313 (1965).
- 24) MACHT, J.D.:
Influence of some drugs and of Emotions and
Bloodcoagulation.
Amer. med. ass. 148 (1952).
- 25) MARCHAL, G.:
Problèmes de la coagulation dans les thromboses
veineuses (Symposium).
J. cardiovasc. Surg. (Torino) (1966).
- 26) MARX, R.:
Zur Pathogenese von Thrombosen.
Fortschritte d. Med. 82 (1964).
- 27) MEYENBURG, H.de et MOESCHLIN, S.:
A propos de thromboses posttraumatiques.
Rev. Path. et Physiol. Trav 13 (1937).
- 28) MEYER-WILDISSEN, R.:
Über die postoperative Thromboembolie.
Med. Welt 1937, 992 - 999.
- 29) MITTELMEIER, H., BLUME, G.:
Beidseitige Beinvenenthrombose mit Gliedmaßen-
nekrose nach traumatischer Querschnittslähmung.
Mtschr. Unfallheilk. 67 (1964).
- 30) NABAVI, H.H.:
Heutige Indikationen konservativer und operativer
Frakturbehandlung.
Med. Welt N.F. 17 (1966).
- 31) OGSTON, D., McDONALD, G.A., FULLERTON, H.W.:
The influence of anxiety in tests of blood
coagulability and fibrinolytic activity.
Lancet 1962, II.

- 32) OTT, W.:
Zur Behandlung offener Trümmerfrakturen des
Unterschenkels mit ausgesprochener Weichteil-
verletzung.
Helv. chir. Acta 25 (1958).
- 33) OTTOLANDER, G.J.H., MOERS, A.M.J.:
A cause of venous thrombosis in surgical
patients and a method to anticipate its
occurrence.
Gerontologia (Basel) 5 (1963).
- 34) RODRIGUEZ, F., ERDMANN:
Bleeding due to increased intravascular blood
coagulation hemorrhagic syndromes caused by
consumption of blood-clotting factors.
New Engl. J. Med. 273 (1965).
- 35) ROKKANEN, P., SLÄTIS, P.:
The repair of experimental fractures during
longterm anticoagulant treatment. An experimental
study on rats.
Acta orthop. scand. 35 (1964).
- 36) SCHARNOFF, J.G., BAGG, J.F., ROGLIANO, A.G., WALSH,
A.R., SCARDINO, V.:
The possible indication of postoperative thrombo-
embolism by platelet counts and blood coagulation
studies in the patient undergoing extensive surgery.
Surg. Gynec. Obstet. 111 (1960).
Kzbl. Chir. 165,5.
- 37) SCHOOP, W., WEISSLEDER:
Zur Bedeutung der Blutstromgeschwindigkeit für
die Entstehung und Ausbreitung arterieller
Thrombosen.
Z. Kreisl.-Forsch. 50 (1961).
- 38) SANDRITTER, W., BENEKE, G.:
Thrombose-Formen, Entstehung und Folgen.
Hippokrates (Stuttg.) 37 (1966).
- 39) SEVITT, S., GALLAGHER, N.G.:
Prevention of venous thrombosis and pulmonary
embolism in injured patients.
The Lancet, December 1959.
- 40) SOULIER, J.-P.:
Thrombose et embolies en chirurgie-Facteurs de
thrombose et place des anticoagulants.
Poumon 15 (1959).

- 41) TAKATS de, G., MARSHALL, M.H.:
Die postoperative Beeinflussung der
Blutgerinnungsfaktoren.
Surgery (St. Louis) 31 (1952).
- 42) THORBAN, W., SCHÖNEBACH, G.:
Durchblutungsänderungen im Verlauf von
Frakturheilungen nach Unfalltraumen.
Unfallheilk. H. 66 (1966).
- 43) WARREN, R., AMDUR, M.O., BELKO, J., BAKER, D.V.:
Postoperative Änderungen des Blutgerinnungs-
mechanismus. Beobachtungen am zirkulierenden
Thromboplastin.
Arch. Surg. 61 (1950).
- 44) WELLER, S., DOST, K., BRÜCK, E.:
Thromboembolische Komplikationen nach Frakturen.
Mschr. Unfallheilk. 69 (1966).
- 45) WERTHEMANN, A., RUTISHAUSER, G.:
In: I. Internat. Tag. Thrombose und Embolie.
Zur pathologischen Anatomie der Thrombose und
Embolie.
Benno Schwabe und Co. Basel (1954).
- 46) WESTBERG, V.:
Statistische Zusammenstellung für Todesfälle an
Lungenembolie während der Jahre 1922 - 1934 sowie
der Thrombosen im Jahre 1934.
Upsala Läk för. Förh. N.F. 43 (1937).
- 47) WILLE, P.:
Operation und Blutgerinnung.
Ambrosius Barth Verl. Leipzig (1964).
- 48) WITTE, S.:
In: Zuckschwerdt, L., Thies, E.A.: Blutstillung.
Die Physiologie der Hämostase.
F. K. Schattauer, Stuttgart (1966).
- 49) ZEIDMANN, H., WRAY, J.E., SCHNEIDER, A.J.:
Alterations in vascular volume after long bone
fracture.
Arch. Surg. 87 (1963).
- 50) ZUCKSCHWERT, L.:
Thrombose und Embolie.
Langenb. Arch. klin. Chir. 313 (1965).

Zum Schluß der Arbeit erlaube ich mir, Herrn Privat-Dozenten Dr. med. K. H. Müller für die freundliche Überlassung des Themas, die wertvollen Hinweise und Anregungen und sein verständnisvolles Entgegenkommen meinen aufrichtigen Dank auszusprechen.

Herrn Professor Dr. med. H. Oehmig danke ich verbindlichst für die Übernahme des Correferates.

Herrn Dr. med. W. Schulz bin ich für seine kollegiale Unterstützung, besonders bei der statistischen Auswertung, sehr verbunden.

Ebenso gilt mein Dank den technischen Assistentinnen des Gerinnungslabors, Frau Seibke und Fräulein Voß.

L e b e n s l a u f

Am 3. 8. 1935 wurde ich als Tochter des Büro-
direktors Curt Ritter und seiner Ehefrau Eugenie
geb. Mayer in Dresden geboren.

Von 1941 - 1949 besuchte ich die Grundschule und von
1949 - 1953 das Kreuz-Gymnasium in Dresden, wo ich
1953 das Abitur ablegte.

Im Herbst 1953 nahm ich das Medizinstudium an der
Humboldt-Universität Berlin auf, das ich 1958 wegen
Erkrankung abbrechen mußte.

Durch meine Heirat siedelte ich nach Westberlin über,
wo ich an der Freien Universität nach nochmaligem zwei-
semestrigen Studium 1964 das Medizinische Staatsexamen
bestand.

Ich habe eine Tochter im Alter von 10 Jahren.

Meine Medizinalassistentenzeit absolvierte ich im
Städtischen Behringkrankenhaus Berlin und im Städti-
schen Krankenhaus Am Mariendorfer Weg Berlin.

Seit 1966 bin ich mit der Verwaltung einer wissenschaft-
lichen Assistentenstelle im Anaesthesiezentrum der Uni-
versitätskliniken Marburg/L. betraut.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren
Professoren und Dozenten:

an der Humboldt-Universität Berlin:

Deubner	Krautwald	Rosenthal
Dietrich	Linser	Ruppert
Dost	Loeffler	Vogler
Felix	Nicolai	Voigt
Friedrich	Noack	Waldeyer
Holstein	Oesterle	Winter
Kirsche	Pietruschka	Zwicker
Kraatz	Rapoport	

an der Freien Universität Berlin:

Anschütz	Penzholz
Gasteiger	Rommeney
Goerke	Rotthoff
Jagdschian	Schmidt
Krauland	Schettler
Nau	Stender
Oeser	

